

A35

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 10 月 11 日 (11.10.2001)

PCT

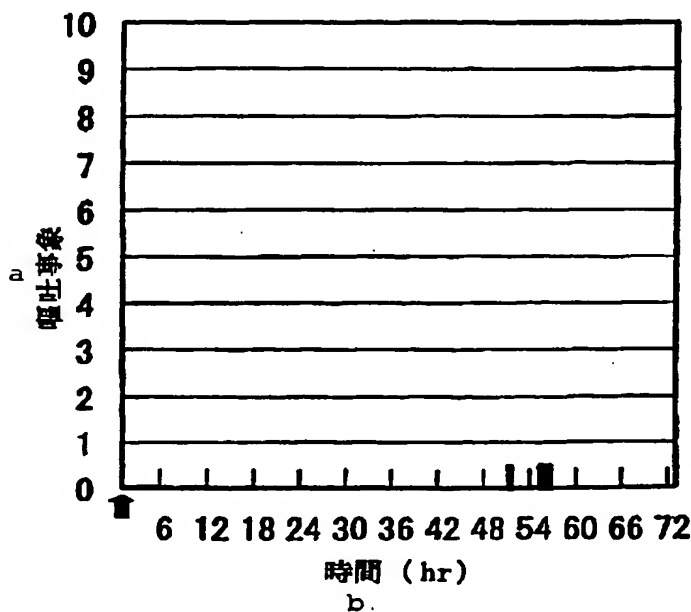
(10) 国際公開番号  
WO 01/74392 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 9/50, 9/51, 47/34, 47/30, A61P 43/00, 1/08 予 541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/02530 (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2001 年 3 月 28 日 (28.03.2001) (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木健彦 (SUZUKI, Takehiko) [JP/JP]; 〒563-0104 大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目9番地20 Osaka (JP). 谷本昌彦 (TANIMOTO, Masahiko) [JP/JP]; 〒663-8232 兵庫県西宮市津門宝津町12番21-301号 Hyogo (JP). 山北博一 (YAMAKITA, Hirokazu) [JP/JP]; 〒573-0163 大阪府枚方市長尾元町3丁目39-16 Osaka (JP). 岡本正人 (OKAMOTO, Masahito) [JP/JP]; 〒336-0003 埼玉県浦和市元町一丁目30-8-604 Saitama (JP). 松岡雄三 (MATSUOKA, Yuzo) [JP/JP]; 〒338-0821 埼玉県浦和市山久保1丁目17-11-208 Saitama (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-93540 2000 年 3 月 30 日 (30.03.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];

[続葉有]

(54) Title: MICROSPHERE PREPARATIONS CONTAINING NEUROKININ 1 RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: ニューロキニン1受容体拮抗薬を含有するマイクロスフェア製剤



a...VOMITING

b...TIME (hr)

(57) Abstract: Microsphere preparations containing a neurokinin 1 receptor antagonist and a hardly water-soluble, biocompatible and biodegradable polymer which are highly useful in clinical medicine because of being capable of efficaciously inhibiting acute vomiting, late vomiting and anticipated vomiting induced by the administration of vomiting substances (chemotherapeutics for cancer, opioid analgesics, etc.), radiotherapy and the like and preventing the side effects of vomiting in chemotherapy for cancer and radiotherapy, whereby vomiting can be efficiently inhibited by a single parenteral administration of the neurokinin 1 receptor antagonist during the corresponding period, compared with the case of the intravenous administration of an aqueous solution of the neurokinin 1 receptor antagonist once a day, though the neurokinin 1 receptor antagonist is contained only in an amount, or even less, required in inhibiting vomiting over a long time by a single intravenous administration of the aqueous solution of the neurokinin 1 receptor antagonist once a day.

[続葉有]



WO 01/74392 A1

## 明 細 書

## ニューロキニン 1 受容体拮抗薬を含有するマイクロスフェア製剤

## 5 技術分野

本発明は、ニューロキニン 1 (NK 1) 受容体拮抗薬を含有するマイクロスフェア製剤、さらに詳しくは、1 回の非経口投与により長時間作用持続し得る NK 1 受容体拮抗薬含有マイクロスフェア製剤ならびにそのマイクロスフェア製剤を用いた注射剤に関する。

## 10 背景技術

嘔吐は、①癌化学療法剤、細胞毒性抗生物質、オピオイド鎮痛剤、抗代謝薬等の催吐物質投与、②放射線療法、③代謝障害または感染により生じるトキシン、④妊娠、⑤高山病、乗り物酔い等の前庭障害等により引き起こされることが知られているが、これらのうち、癌化学療法、放射線治療による嘔吐は特に激しく、  
15 患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) を大きく低下させ、患者の治療を遅らせ、時として治療を不可能とする [N. Eng. J. Med., 305, 948 (1981)]。したがって、かかる嘔吐の副作用の発生は臨床上的大きな問題となっている。

嘔吐(悪心、むかつき、はきけ)は、(a)催吐物質の投与またはそれに曝露直後から 24 時間以内に終わる急性嘔吐、(b)催吐物質の投与またはそれに曝露されてから 24 時間後に始まり、上記投与または曝露から約 5 日目に終わる後発性嘔吐および(c)先に生じた嘔吐に基づき条件反射的に誘発される予期嘔吐に分類することができる [Cancer Invest., 2, 351 (1984)]。

このうち、急性嘔吐は 5-ヒドロキシトリプタミン タイプ 3 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬により抑制されるが [Br. J. Pharmacol. 118, 209 (1996)]、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬では後発性嘔吐を完全に制御することはできず、また、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬抵抗性の患者がいることも分かっている [Eur. J. Pharmacol. 321, 209 (1997)]。

最近、哺乳類のニューロンに存在する 4 種のタキキニンの 1 つであるサブスタンス P を直接、脳の孤束核部分に投与すると嘔吐を催すことが確認され [Br. J.

また、従来のNK 1 受容体拮抗薬では、投与後に血中濃度が大きく減少するため、投与量を増量して初期血中濃度を意図的に上昇させ、かつ、必要血中濃度を下回る前に、投与を繰り返すことが必要であるので、NK 1 受容体拮抗薬の血中濃度を一定レベルに保つことにより、NK 1 受容体拮抗薬の総投与量、最高血中濃度を低減して副作用の発生を抑制することが望まれる。

本発明者らは、単回非経口投与により嘔吐を長期間にわたって効果的に抑制することができ、薬物の代謝による嘔吐再発の心配のない新しい型のNK 1 受容体拮抗薬を得るべく、種々研究を重ねた結果、NK 1 受容体拮抗薬を水難溶性の生体内適合性かつ生体内分解性ポリマーを用いてマイクロスフェア製剤とすることにより、その目的を達成し得ることを見出した。本発明はかかる新知見に基づいて完成したものである。

本発明の目的は、単回非経口投与により長時間にわたって嘔吐抑制効果を発揮し得るNK 1 受容体拮抗薬含有マイクロスフェア製剤を提供するものである。

本発明の他の目的は、単回非経口投与により、NK 1 受容体拮抗薬の血中濃度を一定レベルに保ち、かつ最高血中濃度を低減して副作用の発生を抑制することのできるNK 1 受容体拮抗薬含有マイクロスフェア製剤を提供するものである。

本発明のさらに他の目的は、該マイクロスフェア製剤を分散剤を含む水溶液に懸濁してマイクロスフェア製剤の分散性を向上させた注射剤を提供するものである。

本発明のさらに他の目的は、分散剤と共に抗嘔吐薬を含む水溶液に該マイクロスフェア製剤を懸濁させることにより、マイクロスフェア製剤の分散性向上とともに、該製剤の投与後、直ちに嘔吐抑制効果を発揮させながら長時間にわたって所望の嘔吐抑制効果を発揮し得る注射剤を提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、薬物非投与の場合の、シスプラチンにより誘発される嘔吐の時間当たりの嘔吐回数を示すグラフである。

第2図は特開平11-106341号、実施例7の化合物の水溶液を反復静脈内投与した場合の、シスプラチンにより誘発される嘔吐の時間当たりの嘔吐回数を示すグラフである。

具体的には、例えば、特開平6-10763号、特開平11-106341号に開示された、

N-[N<sup>1</sup>-[L-ピログルタミル-L-アラニル-L-アスパルチル-L-プロリル-L-アスパラギニル-L-リシル-L-フェニルアラニル-L-チロシル]-4-メチル-1-オキソ-2S-(6-オキソ-5S-1, 7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)ペンチル]-L-トリプトファナミド;

N-[N<sup>1</sup>-[L-アルギニル-L-プロリル-L-リシル-L-プロリル-L-グルタミニル-L-グルタミニル-L-フェニルアラニル-L-フェニルアラニル]-4-メチル-1-オキソ-2S-(6-オキソ-5S-1, 7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-7-イル)ペンチル]-L-トリプトファナミド;

(2-メトキシ-5-テトラゾル-1-イル-ベンジル)-(2S-フェニル-ピペリジン-3S-イル)-アミン;

[2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾル-1-イル)-ベンジル]-(2S-フェニル-ピペリジン-3S-イル)-アミン;

(エキソ, エキソ)-2-(ジフェニルメチル)-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-アミン;

(エキソ, エキソ)-2-(ジフェニルメチル)-N-[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)メチル]-1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-アミン;

(エンド, エンド)-2-(ジフェニルメチル)-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-アミン;

(エンド, エンド)-2-(ジフェニルメチル)-N-[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)メチル]-1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-アミン;

(エンド, エンド)-2-(ジフェニルメチル)-N-[2-ピリジルメチル]-1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-アミン;

(エンド, エンド)-2-(ジフェニルメチル)-N-[(2-メチルチオフェニル)メチル]-1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-アミン;

およびこれらの化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物等が例示されるほ

またNK 1受容体拮抗薬が塩の形態のためにマイクロスフェア化に際して遊離の形態に変換する場合も慣用の方法が採用される。

例えば、該拮抗薬が酸付加塩である場合には、それを塩基性化合物の水溶液（炭酸水素アルカリ金属水溶液、炭酸アルカリ金属水溶液、水酸化アルカリ金属水溶液、リン酸アルカリ金属水溶液、リン酸水素アルカリ金属水溶液、弱塩基性緩衝液等）で処理したのち、有機溶媒で抽出する方法が用いられる。また、塩基付加塩である場合には、それを弱酸性化合物の水溶液（塩化アンモニウム等の水溶液、弱酸性緩衝液等）で処理したのち、有機溶媒で抽出する方法が用いられる。

上記の方法で得られる抽出液から目的とする遊離形の化合物を単離するには、該抽出液から、慣用の方法で溶媒を留去すればよい。なお、得られる物質が固形物の場合には、必要に応じて、粉碎してマイクロスフェア製造に使用してもよいが、上記の抽出に際してマイクロスフェア製造に使用するものと同じ有機溶媒を用い、その抽出液をそのままマイクロスフェア製造に使用することもできる。

本発明のNK 1受容体拮抗薬含有マイクロスフェア製剤を製造するには、水難溶性の生体内適合性かつ生体内分解性ポリマーが用いられる。

用いられるポリマーとしては、ヒドロキシ脂肪酸のポリエステル（例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、ポリ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、 $\epsilon$ -カプロラクトン開環重合体、乳酸-グリコール酸共重合体、2-ヒドロキシ酪酸-グリコール酸共重合体など）、 $\alpha$ -シアノアクリル酸アルキルエステルのポリマー（例えば、ポリブチル-2-シアノアクリレートなど）、ポリアルキレンオキサレート（例えば、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど）、ポリオルソエステル、ポリカーボネート（例えば、ポリエチレンカーボネート、ポリエチレンプロピレンカーボネートなど）、ポリオルソカーボネート、ポリアミノ酸（例えば、ポリ- $\gamma$ -L-アラニン、ポリ- $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ- $\gamma$ -メチル-L-グルタミン酸など）、ヒアルロン酸エステルなどが挙げられ、これらの1種または2種以上を用いることができる。

これらポリマーのうち、特に好ましいものはヒドロキシ脂肪酸のポリエステルであり、それらは平均分子量が2000～約800000の範囲内、より好まし

水溶液を分散させ、これをスプレーノズルでスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に噴霧液滴内の有機溶媒を揮発させる方法であり、例えば、特開平1-155942号、特開平5-194200号、特開平5-70363号、特開平8-151321号、特開平9-221417号、米  
5 国特許第5922253号、「Spray Drying Handbook」(John Wiley & Sons, New York 1984)、ディージの文献 [Partick B. Deasy, 「Microcapsulation and Related Drug Processes」 (Marcel Dekker, Inc., New York 1984)]、および前記ジャインらの文献などに記載の方法と同様に行われる。

上記「水中乾燥法」では、有機相の形態によって調製法が異なるが、いずれも  
10 常法にしたがって行うことができる。該有機相の形態としては以下のものが含まれる。

(a) 水難溶性ポリマー溶液に、薬物が直接溶解もしくは分散されている有機相。これを水相中に分散するとO/W型エマルションとなる(特公昭56-1932  
4号、特開昭63-91325号、特開平6-32732号、特開平8-151  
15 321号、前記ジャインらの文献など)。

(b) 水難溶性ポリマー溶液に、薬物水溶液が分散されているW/O型エマルシ  
ョンからなる有機相。そのW/O型エマルションを水相中に分散すると、(W/  
O)/W型エマルションとなる(特開昭60-100516号、特開昭62-20  
1816号、特開平9-221417号、前記ジャインらの文献など)。

(c) 2種以上の水難溶性ポリマーを用い、一方の水難溶性ポリマー溶液中に分  
散されている他方の水難溶性ポリマー溶液中に、薬物が溶解もしくは分散してい  
るO/O型エマルションからなる有機相。そのO/O型エマルションを水相中に  
分散すると(O/O)/W型エマルションとなる(特開平6-211648号)。

上記いずれの形態の有機相においても常法により、例えば、断続振盪法、プロ  
25 ペラ型またはタービン型攪拌機を用いる混和法、コロイドミル法、ホモジナイザ  
ーを用いる方法、超音波照射法などによって、エマルションを形成させる。

これらの方法において用いられる有機溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶  
媒(塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロエタン、ジクロロエタン、  
トリクロロエタンなど)、脂肪酸エステル系溶媒(酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸

する有機溶媒を除去することもできる。

このようにして得られるマイクロスフェアは遠心分離、濾過或いは篩などで回収し、その表面に付着した水相添加物等を洗浄除去し、所望により、マイクロスフェア同士の凝集を防止するために糖あるいは糖アルコール、無機塩等、好ましくは、マンニトール、ソルビトールなどの凝集防止剤を添加した後、凍結乾燥に付す。この際、所望の粒子径のマイクロスフェアを得るために、篩にかけることが好ましく、特にマイクロスフェア製剤を注射剤として用いる場合に、通針性を向上させるために、例えば  $150\text{ }\mu\text{m}$  またはそれ以下の径で篩過を行うのが好ましい。

「相分離法」によってマイクロスフェアを製造するためには、前記水中乾燥法で用いたものと同様の有機溶媒の他、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの両親媒性溶媒を使用することもできる。これらの有機溶媒を用いた水難溶性ポリマーの有機溶媒溶液にNK1受容体拮抗薬および所望により他の成分、またはそれらの水溶液を加えて溶解または分散させ、有機相を形成させる。この有機相を上記有機溶媒と混和しない溶媒(分散媒)、たとえばシリコンオイル類、流動パラフィン、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油などに攪拌下徐々に添加してO/O型エマルションを形成させる。所望により分散媒には界面活性剤を添加してもよい。このエマルションを冷却して水難溶性ポリマーを固化させる、もしくは加熱して有機相中の溶媒を蒸発させることで水難溶性ポリマーを固化させる。または攪拌下このエマルションに硬化剤、たとえばヘキサン、シクロヘキサン、メチルエチルケトン、オクタメチルシクロテトラシロキサン等を徐々に添加する、もしくは硬化剤にエマルションを徐々に添加することによって、水難溶性ポリマーを析出させることでマイクロスフェアを形成させる。

このようにして形成されたマイクロスフェアは遠心分離、濾過あるいは篩などで回収し、その表面に付着した溶媒や添加剤をヘキサンや精製水などで洗浄除去し、所望により通風乾燥、減圧乾燥、凍結乾燥などに付す。あるいは前記水中乾燥法の場合と同様に、凝集防止剤などを添加した後、凍結乾燥に付す。

なお、相分離法における内部有機相の形態としては以下のものが含まれる。

1 重量%で添加される。

上記注射剤には、適宜、保存剤(メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ソルビン酸、ホウ酸など)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)、pH調節剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、塩酸、リン酸、クエン酸、シュウ酸、炭酸、酢酸、アルギニン、リジンなど)が配合される。

本発明のNK1受容体拮抗薬含有のマイクロスフェア製剤は、1回(単回)の投与、特に非経口投与にて、長時間作用持続することが好ましく、3日間以上、さらに好ましくは5日間以上の持続期間を有するように調製される。

また、本発明のマイクロスフェア製剤は、1回の非経口投与により、長時間にわたって、非投与の場合に比べて、嘔吐現象(emetic episodes)の回数を70%以上、好ましくは90%以上抑制することができる。

本発明の製剤では、投与したときの血中濃度が高すぎることなく、一定の血中濃度を長時間持続することが望ましい。例えば、本発明のマイクロスフェア製剤では、最高血中濃度が嘔吐事象の回数を90%以上抑制するのに必要なNK1受容体拮抗薬の最低血中濃度の20倍以下、好ましくは10倍以下となるように制御されているのが好ましい。

所望のマイクロスフェア製剤は、マイクロスフェアの粒子径を300 $\mu$ m以下、特に注射剤とする場合は、0.1~150 $\mu$ mの範囲に調整されるのが好ましく、その平均粒子径は、10~80 $\mu$ m、とりわけ20~70 $\mu$ mとするのが好ましい。

本発明のマイクロスフェア製剤におけるNK1受容体拮抗薬の含量は、所望の嘔吐抑制効果を達成するためには、通常製剤全重量当たり3重量%以上、好ましくは7重量%以上であり、一方、マイクロスフェアの製剤特性、すなわち、強度、流動性、投与時の分散性、通針性などの観点から、その含量は、50重量%以下、好ましくは40重量%以下であることが望ましく、したがって、本発明のマイクロスフェア製剤におけるNK1受容体拮抗薬の含量は3~50重量%、好ましくは7~40重量%である。

本発明のマイクロスフェア製剤は、前記の通り、単回投与により長時間にわた



また、本発明のマイクロスフェア含有注射剤は、上記のような懸濁液のほか、  
用時調製用に、(1)分散剤およびマイクロスフェアを含有する固形製剤と注射用  
蒸留水を組み合わせた注射剤キット、(2)分散剤および抗嘔吐薬ならびにマイク  
ロスフェアを含有する固形製剤と注射用蒸留水を組合せた注射剤キットとするこ  
5 ともできる。キットに使用する固形製剤は分散剤(および抗嘔吐薬)を含む水溶液  
にマイクロスフェア製剤を懸濁後、凍結乾燥、減圧乾燥、噴霧乾燥等することに  
より調製することができ、とりわけ、凍結乾燥するのが好ましい。

固形製剤の製造に際しては、注射用蒸留水への再分散性を向上させるために、  
分散剤(および抗嘔吐薬)を含む水溶液に賦形剤(マンニトール、ソルビトール、  
10 ラクトース、ブドウ糖、キシリトール、マルトース、ガラクトース、シュクロー  
ス等)を添加することもできる。

更に、マイクロスフェアは上記賦形剤を含む水溶液に懸濁後、凍結乾燥、減圧  
乾燥、噴霧乾燥等することにより、分散性のよい固形剤とすることもでき、とり  
わけ凍結乾燥で調製するのが好ましい。かかる固形剤は(i)分散剤含有水溶液と  
15 組合せたキットまたは(ii)分散剤および抗嘔吐薬を含有する水溶液と組合せた  
キットとすることもできる。

本発明のマイクロスフェア製剤は、各種の嘔吐の抑制に適応され、例えば、癌  
化学療法剤、細胞毒性抗生物質、オピオイド鎮痛剤、抗代謝薬等の催吐作用を副  
作用として有する物質の投与；放射線療法；代謝障害または感染により生じる  
20 トキシン；妊娠；高山病、乗り物酔い等の前庭障害等により引き起こされる各  
種嘔吐等、急性嘔吐、後発性嘔吐、予期嘔吐の何れにも効果を有する。特に、催  
吐作用を有する物質の投与、放射線療法により引き起こされる嘔吐、例えば、  
癌化学療法剤、オピオイド鎮痛剤の投与により引き起こされる嘔吐、具体的には、  
シスプラチンの投与により引き起こされる嘔吐、特に、後発性嘔吐に対して優れ  
25 た効果を発揮することができる。

本発明のマイクロスフェア製剤は、各種温血哺乳動物、例えば、ヒト、ウマ、  
イヌ、ネコ、フェレット、ブタ、スunksに用いることができる。

投与量は適用対象動物、投与方法等によっても異なるが、ヒト成人に非経口投  
与する場合、嘔吐抑制期間1日当たりのマイクロスフェア製剤投与量が、0.0

リーワンモーター(新東科学製)を用いて400rpmで攪拌することにより塩化メチレンを除去する。

生成するマイクロスフェア懸濁液から、目開き150 $\mu$ mのフィルターを通して凝集物を除去し、目開き20 $\mu$ mのフィルターで吸引濾過することにより水相  
5 を除去する。得られるマイクロスフェアに5%マンニトール水溶液3mlを添加し、凍結乾燥することにより、マイクロスフェア500mgを得る。

得られたマイクロスフェア10mgをアセトニトリル3mlに溶解し、0.5M塩化ナトリウム水溶液6mlを加えてミキサー(Touch mixer MT-51: ヤマト製)にて攪拌後、2000rpmで5分遠心分離し、上清を分取した。上清の一部をHPLC-UV(カラム; L-column ODS: 化学品検査協会, 検出  
10 波長: 230nm)にかけ、別途作成した薬物溶液の検量線からこれに含まれる薬物量を測定し、これと上清量とからマイクロスフェア中の薬物含有量を算出した。

薬物(遊離塩基)の含有量: 2.90%

また、得られたマイクロスフェアをポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(Tween 80; 日光ケミカルズ製)の希薄溶液に適量分散させ、粒度分布  
15 測定装置(SALD-1100; 島津製作所製)にて粒度分布を測定した。

平均粒子径: 24.9 $\mu$ m

(3)上記(2)で得られたマイクロスフェアを、カルボキシメチルセルロースナトリウム(ニチリン化学工業製)を0.5%、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸  
20 エステル(Tween 80: 日光ケミカルズ製)を0.1%含む生理食塩水(分散媒)に10.29mg/mlの割合となるように添加し、ミキサー(Touch mixer MT-51: ヤマト製)にて、十分攪拌することにより、マイクロスフェア分散液を調製する。

## 実施例 2

25 (1)実施例1-(1)で得られる遊離塩基85.2mgおよび乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=50/50; 分子量5000; PLGA5005: 和光純薬)1900mgに塩化メチレン2.5gを添加し、30分間振盪溶解することにより油相(O)を調製する。油相を0.5%ポリビニルアルコール(ポバールPVA-220: クラレ製)水溶液8mlに加え、ホモジナイザー

実施例 1-(2)と同様にして、マイクロスフェア中の薬物含有量および粒子径を測定した。

薬物(遊離塩基)の含有量 : 3.30%

平均粒子径 : 65.9  $\mu\text{m}$

- 5 (2)上記(1)で得られたマイクロスフェアを実施例 1-(3)と同様に処理して、マイクロスフェア分散液(18.135 mg/ml)を調製する。

#### 実施例 5

液中乾燥(塩化メチレン除去)を室温で30分、40℃で3時間行う以外は実施例 4-(1)と同様にして、マイクロスフェア 1.7 gを得る。

- 10 実施例 1-(2)と同様にして、マイクロスフェア中の薬物含有量および粒子径を測定した。

薬物(遊離塩基)の含有量 : 3.96%

平均粒子径 : 58.3  $\mu\text{m}$

#### 実施例 6

- 15 特開平 11-106341号実施例 7の生成物(2塩酸塩 ; 粉末) 25.0mgおよび乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=50/50 ; 分子量 10000 ; PLGA 5010 : 和光純薬) 475mgに塩化メチレン0.75gを添加し、ミキサー(Touch mixer MT-51 : ヤマト製)にて十分攪拌、溶解することにより、薬物がポリマーの塩化メチレン溶液に分散した油相(S/O)を調製する。

- 20 油相を0.5%ポリビニルアルコール(ポバールPVA-220 : クラレ製)水溶液 3mlに加え、ホモジナイザー(Polytoron : Kinematica製)を用いて5分間乳化することにより、水相に油相が分散した乳化液(S/O/W)を調製する。この乳化液を精製水 800mlに添加し、室温で3時間、スリーワンモーター(新東科学製)を用いて攪拌することにより塩化メチレンを除去する。

- 25 生成するマイクロスフェア懸濁液を目開き 150  $\mu\text{m}$ のフィルターを通して凝集物を除去し、目開き 20  $\mu\text{m}$ のフィルターで吸引ろ過することにより水相を除去する。得られたマイクロスフェアに少量の精製水を添加し、凍結乾燥することにより、マイクロスフェア 370mgを得る。

実施例 1-(2)と同様にして、マイクロスフェア中の薬物含有量および粒子径

(1) 乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=50/50;分子量10000;PLGA5010:和光純薬)2000mgに塩化メチレン3.0gを添加し、30分間振盪溶解することにより油相(O)を調製する。以下実施例2-(1)と同様にして、薬物を含まないマイクロスフェア1.7gを得る。

5 (2) 上記(1)で得られたマイクロスフェアを実施例1-(3)と同様にして、マイクロスフェア分散液(7.57mg/ml)を調製する。

#### 対照例2

10 (1) 乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=75/25;分子量5000;PLGA7505:和光純薬)2000mgに塩化メチレン2.5gを添加し、30分間振盪溶解することにより油相(O)を調製する。以下実施例2-(1)と同様にして、薬物を含まないマイクロスフェア1.7gを得る。

(2) 上記(1)で得られたマイクロスフェアを実施例1-(3)と同様にして、マイクロスフェア分散液(9.21mg/ml)を調製する。

#### 比較実験例1

15 マーシャル系雄性フェレット(19-23週齢、体重:1.25-1.42kg、1群:2匹)を12時間照明、湿度:55±5%、室温:25±1℃、自由摂水・摂餌の条件下で1週間以上の馴化飼育後、生理食塩水を体重1kg当たり1mlの割合で静脈内投与し、さらに実施例1-(3)で用いた分散媒を体重1kg当たり2mlの割合で背部皮下に投与した。

20 その直後、シスプラチンの生理食塩水溶液(1.5mg/ml)(以下、シスプラチン溶液)を体重1kg当たり5mlの割合で腹腔内投与した。さらに、シスプラチン溶液投与24および48時間後に生理食塩水を体重1kg当たり1mlの割合で静脈内投与した。

25 シスプラチン溶液投与後、動物を観察用ケージ内に入れて飼育し、シスプラチン溶液投与から72時間ビデオ撮影を行った。

ビデオを再生してフェレットのから嘔吐(retching)および吐瀉(vomiting)の様子を観察し、嘔吐事象(emeti c episodes)として1時間毎に集計した。

この際、連続した腹部収縮を伴う一連のから嘔吐および吐瀉は1嘔吐事象(から嘔吐および/または吐瀉が5秒間以上の間隔をおいて生じた場合、或いはこれ

示す。図中、矢印は薬物を含有しないマイクロスフェア分散液の投与時期を示す。

#### 比較実験例 4

マーシャル系雄性フェレット(22-25週齢、体重: 1.29 kg、1群: 2匹)を12時間照明、湿度:  $55 \pm 5\%$ 、室温:  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、自由摂水・摂餌の条件下で1週間以上の馴化飼育後、対照例2-(2)で得られたマイクロスフェア分散液を体重1 kg当たり2 mlの割合で背部皮下に投与した。その直後、シスプラチンの生理食塩水溶液(1.5 mg/ml)(以下、シスプラチン溶液)を体重1 kg当たり5 mlの割合で腹腔内投与した。

シスプラチン溶液投与後、動物を観察用ケージ内に入れて飼育し、シスプラチン溶液投与から72時間ビデオ撮影を行った。ビデオを再生し、比較実験例1と同様に嘔吐事象(emetic episodes)を1時間毎に集計した。結果を第4図として示す。図中、矢印は薬物を含有しないマイクロスフェア分散液の投与時期を示す。

#### 実験例 1

マーシャル系雄性フェレット(19-23週齢、体重: 1.31-1.38 kg、1群: 2匹)を12時間照明、湿度:  $55 \pm 5\%$ 、室温:  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、自由摂水・摂餌の条件下で1週間以上の馴化飼育後、実施例1-(3)で得られたマイクロスフェア分散液を体重1 kg当たり2 ml [総薬物投与量: 0.599 mg (遊離塩基)/kg] の割合で背部皮下に投与した。

その直後、シスプラチンの生理食塩水溶液(1.5 mg/ml)(以下、シスプラチン溶液)を体重1 kg当たり5 mlの割合で腹腔内投与した。また、シスプラチン溶液投与直前、24および48時間後に生理食塩水を体重1 kg当たり1 mlの割合で静脈内投与した。

シスプラチン溶液投与後、動物を観察用ケージ内に入れて飼育し、シスプラチン溶液投与から72時間ビデオ撮影を行った。ビデオを再生し、比較実験例1と同様に嘔吐事象(emetic episodes)を1時間毎に集計した。結果を第5図として示す。図中、矢印は薬物含有マイクロスフェア分散液の投与時期を示す。

#### 実験例 2

(1) マーシャル系雄性フェレット(22-25週齢、体重: 1.35-1.44 kg、1群: 2匹)を12時間照明、湿度:  $55 \pm 5\%$ 、室温:  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、自由

血漿を得た。血漿 0.5 ml に 1 M のリン酸水素 2 カリウム 0.5 ml を添加し、シクロヘキサン 10 ml を添加後、10 分間振とう、5 分間遠心分離して 9 ml の有機層を分取した。分取した有機層を 0.01 N の塩酸 0.5 ml に加え 10 分間振とう、5 分間遠心分離後、有機層を除去し、シクロヘキサン/ジエチルエーテル混液 (1 : 1) 2 ml を加えて振とう、遠心分離後、水層 200  $\mu$  l を分取し、HPLC-UV (カラム: L-column ODS: 化学品検査協会、検出波長: 230 nm) により、薬物の血漿中濃度を測定した。結果を第 8 図として示す。

### 参考実験例 2

マーシャル系雄性フェレット (19-22 週齢、体重: 1.36-1.39 kg、1 群: 3 匹) を 12 時間照明、湿度:  $55 \pm 5\%$ 、室温:  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、自由摂水・摂餌の条件下で 1 週間の馴化飼育後、実施例 4-(2) で得られたマイクロスフェア分散液を体重 1 kg 当たり 2 ml [総薬物投与量: 1.2 mg (遊離塩基)/kg] の割合で背部皮下に投与した。

薬物投与 1、5 時間、1、2、3、4 および 7 日後、ハロタン麻酔下到大腿動脈より採血を行い、得られた血液を参考実験例 1 と同様に処理することにより、薬物の血漿中濃度を測定した。結果を第 9 図として示す。

### 実験例 3

#### <溶出試験法>

試験管にマイクロスフェア 10 mg を入れ、pH 7.4 リン酸塩緩衝塩水溶液 (aqueous phosphate buffered salts solution; 宝酒造製) 10 ml を添加し、37  $^\circ\text{C}$  の空気恒温庫中の回転培養機にて 25 rpm で攪拌する。

攪拌開始時から 1 時間後に、溶出液を遠心分離 (2000 rpm、5 分) し、上清から 9 ml をサンプリングして、HPLC-UV (カラム: L-column ODS: 化学品検査協会製; 検出波長: 230 nm) にかけて、別途作成した薬物溶液の検量線からこれに含まれる薬物量を測定し、これとサンプリングの量とから薬物溶出量を算出した。

また、サンプリング後の試験管に、pH 7.4 リン酸塩緩衝塩水溶液 (aqueous phosphate buffered salts solution; 宝酒造製) 9 ml を添加し、同様の条件で

- 5 本発明のNK 1 受容体拮抗薬含有マイクロスフェア製剤は、単回非経口投与によって、嘔吐抑制効果を示すに必要な血中濃度を長時間保持することができ、長時間にわたって嘔吐抑制効果を示すことができる。そのため、本発明のマイクロスフェア製剤は、癌化学療法剤、オピオイド鎮痛剤等の催吐作用を有する物質の投与、放射線照射などで引き起こされる急性嘔吐、後発性嘔吐、さらには予期嘔吐を有効に抑制することができ、癌化学療法、放射線治療における嘔吐副作用を抑え、臨床上きわめて有用である。

れる1または2以上のポリマーである請求項9に記載のマイクロスフェア製剤。

11. 該マイクロスフェアの粒子径が $0.1 \sim 150 \mu\text{m}$ である請求項1～10のいずれか1項に記載のマイクロスフェア製剤。

12. 嘔吐抑制期間中の1日当たり概算のマイクロスフェア製剤の投与量が、  
5  $50 \text{mg}/\text{kg}$  体重(ニューロキニン1受容体拮抗薬として $25 \text{mg}/\text{kg}$  体重)  
以下である請求項1～11のいずれか1項に記載のマイクロスフェア製剤。

13. 分散剤を含有する水溶液に、請求項1～12のいずれか1項に記載の  
マイクロスフェア製剤を $1 \sim 500 \text{mg}/\text{ml}$  となるように懸濁した、ニューロ  
キニン1受容体拮抗薬含有注射剤。

10 14. 水溶液の分散剤濃度が $0.01 \sim 2$  重量%である請求項13に記載のニ  
ューロキニン1受容体拮抗薬含有注射剤。

15. 分散剤および抗嘔吐薬を含有する水溶液に、請求項1～12のいずれ  
か1項に記載のマイクロスフェア製剤を $1 \sim 500 \text{mg}/\text{ml}$  となるように懸濁  
したニューロキニン1受容体拮抗薬含有注射剤。

15 16. 水溶液に含有される抗嘔吐薬が、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬またはニ  
ューロキニン1受容体拮抗薬である、請求項15に記載のニューロキニン1受容体  
拮抗薬含有注射剤。

20 17. 水溶液の分散剤濃度が $0.01 \sim 2$  重量%であり、水溶液の抗嘔吐薬濃  
度が $0.01 \sim 50 \text{mg}/\text{ml}$  である、請求項15または16に記載のニューロ  
キニン1受容体拮抗薬含有注射剤。

18. 分散剤が非イオン界面活性剤およびセルロース系増粘剤から選ばれる  
1または2以上のものである、請求項13～17のいずれか1項に記載のニュー  
ロキニン1受容体拮抗薬含有注射剤。

25 19. 1回の注射剤投与量が $0.1 \sim 20 \text{ml}$  であるヒトに投与するための請  
求項13～18のいずれか1項に記載のニューロキニン1受容体拮抗薬含有注射  
剤。

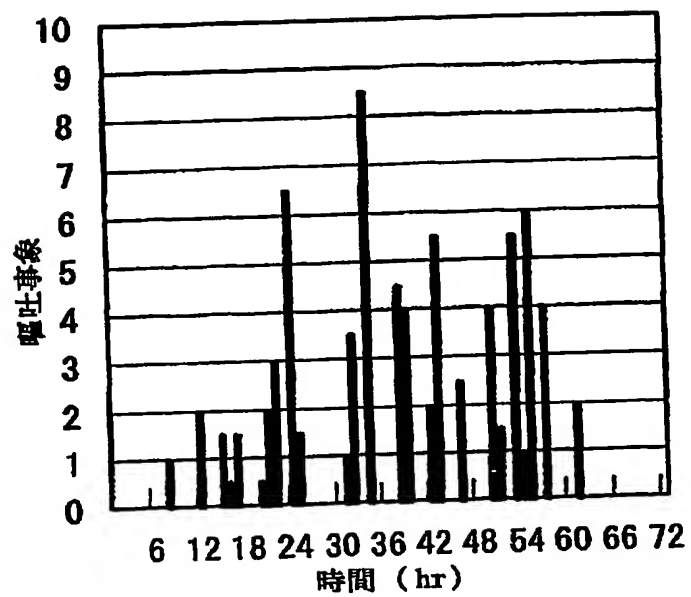
20. 皮下投与用である請求項13～19のいずれか1項に記載のニューロ  
キニン1受容体拮抗薬含有注射剤。

21. 分散剤含有水溶液に、請求項1～12のいずれか1項に記載のマイク



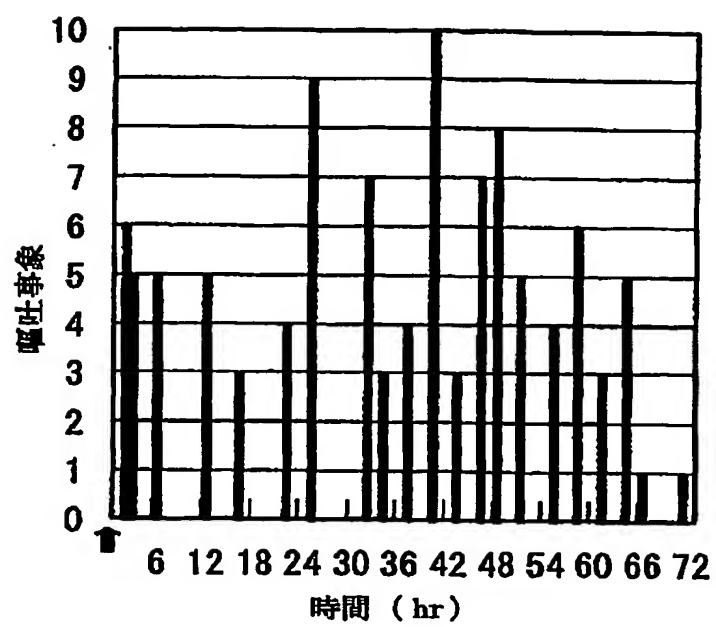
1/9

第1図



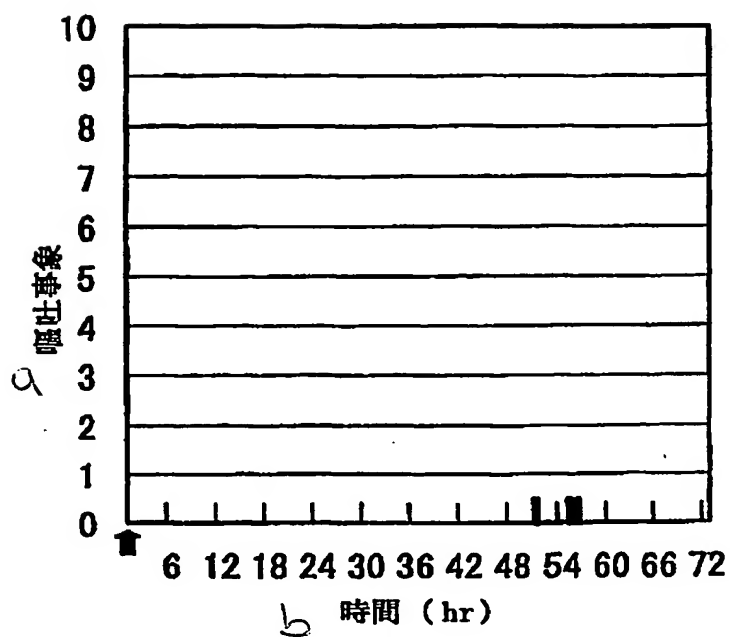
3/9

第3図



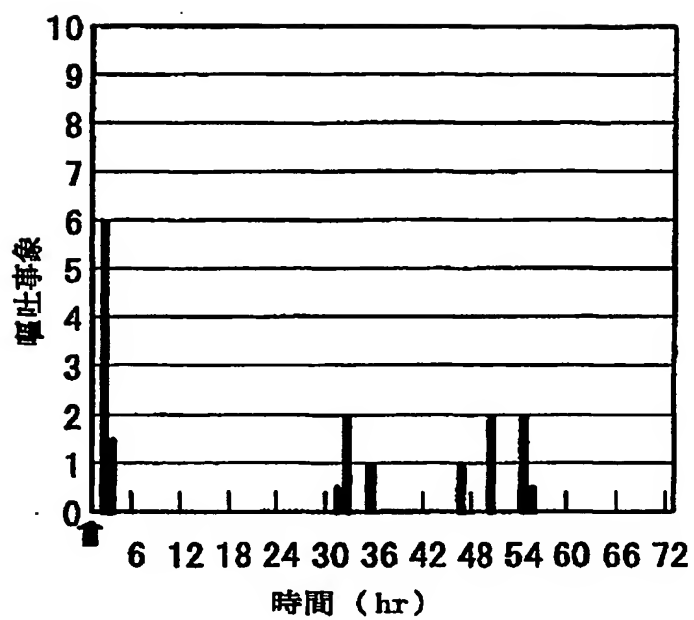
5/9

第5図



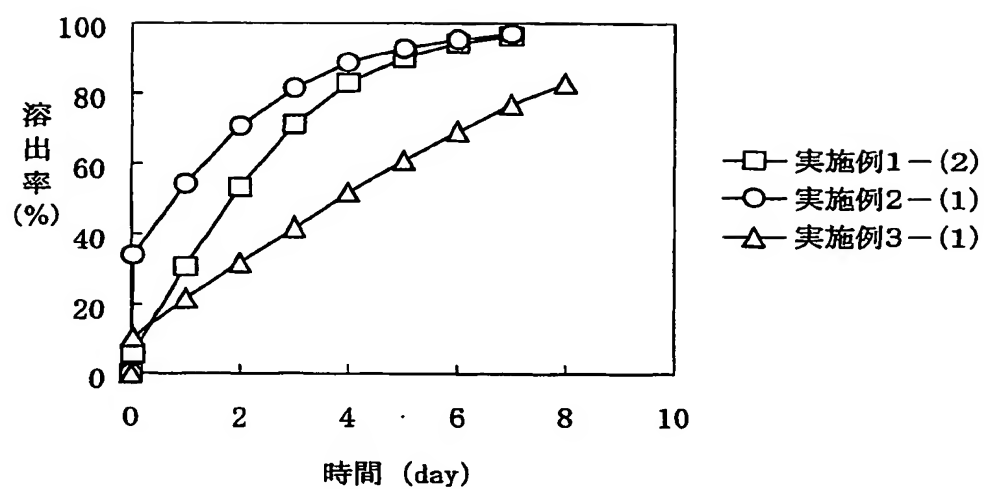
7/9

第7図

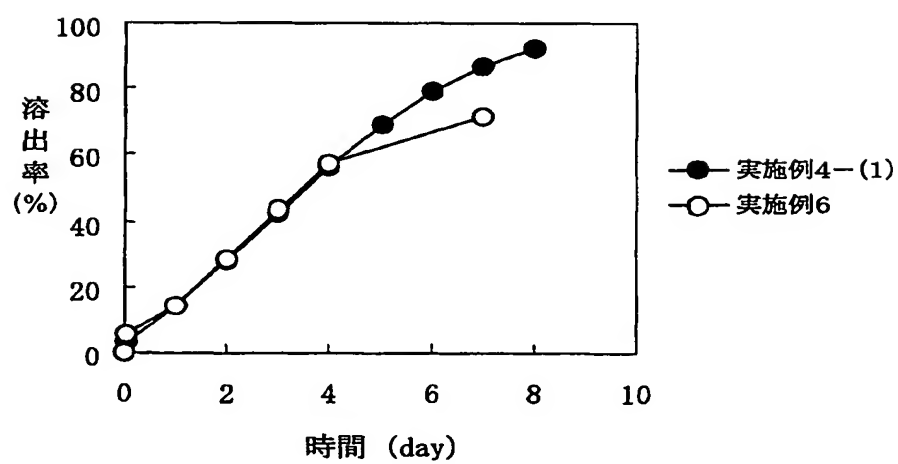


9/9

第10図



第11図



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, A61K9/50, A61K9/51, A61K47/34, A61K47/30, A61P43/00, A61P1/08

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, A61K9/50, A61K9/51, A61K47/34, A61K47/30, A61P43/00, A61P1/08

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2001年

日本国登録実用新案公報 1994-2001年

日本国実用新案登録公報 1996-2001年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J. A. Rudd et al., "The action of the NK1 tachykinin receptor antagonist, CP99,994, in antagonizing the acute and delayed emesis induced by cisplatin in the ferret", British Journal of Pharmacology (1996) Vol. 119, p. 931-936, 全文	1-26
Y	US, 5554763, A (SANOFI) 10. 9月. 1996 (10. 09. 96) 第16欄第21~22行 &EP, 591040, B1 & FR, 2696178, A1 & AU, 674875, B	1-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 05. 01

国際調査報告の発送日

29. 05. 01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原由美子

4 C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451